



TITLE:

Modification of Gene Expression,
Proliferation, and Function of OP9 Stroma
Cells by Bcr-Abl-Expressing Leukemia Cells(
Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Emmanuelle, Sara Anouchka Supper

CITATION:

Emmanuelle, Sara Anouchka Supper. Modification of Gene Expression, Proliferation, and Function of OP9 Stroma Cells by Bcr-Abl-Expressing Leukemia Cells. 京都大学, 2015, 博士(医科学)

ISSUE DATE:

2015-11-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19370>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医科学 ）	氏 名	Emmanuelle Sara Anouchka Supper
論文題目	Modification of Gene Expression, Proliferation, and Function of OP9 Stroma Cells by Bcr-Abl-Expressing Leukemia Cells (Bcr-Abl 陽性慢性白血病細胞によるストローマ細胞の遺伝子発現と増殖および機能の修飾)		
(論文内容の要旨)			
<p>The hematopoietic microenvironment plays an important role in the development of chronic myelogenous leukemia (CML) resulting from the <i>Bcr-Abl</i> fusion gene in hematopoietic progenitor cells. Investigation of the specific effect of a <i>Bcr-Abl</i>⁺ hematopoietic cell line established from Sipa-1-deficient mice (KOBA) on their associated stroma showed that KOBA cells cause a remarkable change in the gene expression, proliferation, and function of hematopoietic stroma cells. OP9 stroma cells cocultured with KOBA (OP9/L) showed significantly decreased expression of the <i>Cdkn</i> gene and enhanced proliferation, which were attributable to direct Notch activation by KOBA cells. OP9/L cells also showed markedly increased ICAM-1 and decreased VCAM-1 expression, inducing enhanced migration of KOBA cells through the stroma and reduced cell adhesion to them. Furthermore, OP9/L cells showed a remarkably altered cytokine expression pattern, including increase expression of a number of inflammatory cytokines and diminished expression of hematopoietic factors, such as <i>CXCL12</i>, <i>SCF</i>, and <i>ANGPT1</i>. As a consequence, OP9/L cells showed enhanced activity supporting KOBA cell proliferation but reduced activity supporting normal hematopoiesis. These characteristic changes in OP9 stroma cells occurred differentially in primary endothelial cells (ECs) and mesenchymal stroma cells (MCs) of the bone marrow (BM) following CML progression in vivo. EC numbers were significantly increased with increased <i>Hes1</i>/<i>Hey1</i> and decreased <i>Cdkn</i> expression, while MCs showed markedly increased proinflammatory cytokine and decreased hematopoietic gene expression. Human CML cell lines also induced essentially similar genetic changes in OP9 cells. The results suggest that <i>Bcr-Abl</i>⁺ leukemia cells have distinct effects on the proliferation and function of different BM stroma cells, remodeling the hematopoietic microenvironment conducive to leukemia expansion while impairing normal hematopoiesis.</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>造血前駆細胞（HPC）における <i>Bcr-Abl</i> 融合遺伝子の発現によって惹起される慢性骨髄性白血病（CML）の発症において、骨髄微小環境は重要な役割を果たしている。本研究は、<i>Bcr-Abl</i> を発現する SPA-1 欠損 HPC 細胞株（KOBA 細胞）と骨髄由来のストローマ細胞株（OP9）を共培養し、OP9 細胞に誘導される遺伝子発現変化の網羅的解析によりその機能変化を検討した。KOBA 細胞と共培養した OP9 細胞（OP9/L）では対照 OP9 細胞に比べ、CDK 抑制遺伝子の低下と強い増殖能の亢進が認められ、これは OP9 細胞における Notch の活性化に依ることが示された。さらに OP9/L 細胞では、多くの炎症性サイトカイン遺伝子の発現増加と正常造血因子遺伝子発現の減少が誘導され、その結果 CML 細胞の増殖支持能が亢進し逆に正常造血支持能が低下することが示された。KOBA 細胞の移植により CML を発症したマウスの骨髄ストローマ細胞（血管内皮細胞および間様系細胞）においても同様の特徴的な遺伝子変化が確認された。さらに、ヒトの CML 細胞株においても同様のストローマ細胞における遺伝子変化が誘導されることも示された。以上の結果は、CML 細胞が骨髄ストローマ細胞の遺伝子発現を修飾することにより、骨髄微小環境を CML 細胞の生存・増殖に至適な環境へと再構築することを強く示唆するものである。</p> <p>以上の研究は慢性骨髄性白血病による骨髄微小環境の変化の解明と病態の理解に貢献し、ヒトの白血病制御の開発に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医科学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 9 月 29 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日 以降